

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

C07D215/54

[12] 发明专利申请公开说明书

C07D401/12 C07D417/12

A61K 31/47 A01N 43/46

[21] 申请号 99113598.9

[43]公开日 1999 年 11 月 10 日

[11]公开号 CN 1234397A

[22]申请日 99.4.2 [21]申请号 99113598.9

[71]申请人 中国科学院上海药物研究所

地址 200031 上海市太原路 294 号

[72]发明人 杨玉社 嵇汝运 陈凯先

[74]专利代理机构 上海华东专利事务所

代理人 费开遑

权利要求书 2 页 说明书 17 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 一类喹诺酮类化合物及它的制备和其用途

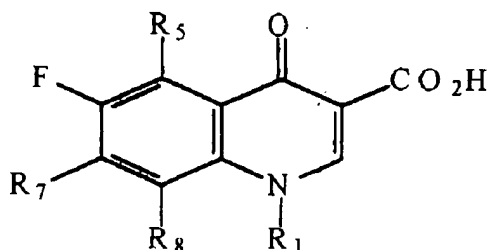
[57]摘要

一类喹诺酮类化合物具有抗支原体活性,可用于
抗支原体感染。

ISSN 1000-8427 4

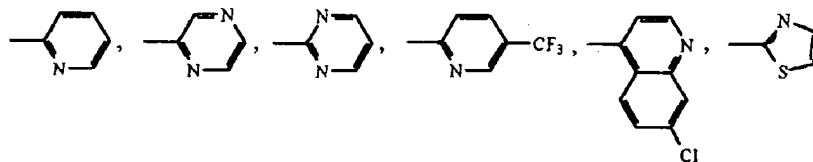
权利要求书

1. 一类结构如通式所示的喹诺酮化合物



其中

 $R_1 = C_{1-5}$ 的支链或直链烷基或环烷基 $R_5 = H, NH_2$ $R_8 = H, F$
 $R_7 =$

2. 根据权利要求1所述的喹诺酮化合物其特征在于 R_2 为

3. 根据权利要求1所述的喹诺酮化合物其特征在于

 R_3 为 $CH_3, CH_2CH_3, CH_2CHMe_2, CH_2CCl_3$ 等 C_{1-5} 的支链或直链烷烃 R_4 为 H, CH_3 等 C_{1-5} 的支链或直链烷烃 n 为 1, 2

4. 根据权利要求1所述的喹诺酮化合物的制备方法其特征在于

a. 分别以氟氯苯胺, 三氟苯胺及四氟苯甲酸为起始原料合成中间体化合物 1~5;

b. 化合物 1~5 在吡啶, 二甲基甲酰胺, 二甲基亚砷等非质子极性溶剂中分别和 1-位氮原子是杂环取代的哌嗪缩合得哌嗪环含杂环取代的化合物 6~16;

c. 化合物 1~5 在吡啶, 二甲基甲酰胺, 二甲基亚砷等非质子极性溶剂中分别和哌嗪, 2-甲基哌嗪, 高哌嗪等哌嗪衍生物缩合得 7-位被哌嗪衍生物所取代的喹诺酮化合物 17;

d. 喹诺酮化合物 17 与烷基氯甲酸酯在碱性水溶液或四氢呋喃、氯仿、丙酮等溶剂中反应得 7-位含有氨基甲酸酯取代的化合物 18~35。

5. 根据权利要求 4(b) 所述的喹诺酮化合物的制备方法其特征在于化合物 1~5 分别与 1-位氮原子是杂环取代的哌嗪衍生物缩合的摩尔比为 1:1~8, 最佳条件为 1:2~4。

6. 根据权利要求 4(b) 所述的喹诺酮化合物的制备方法其特征在于化合物 1~5 分别与 1-位氮原子是杂环取代的哌嗪衍生物缩合的溶剂为适当的非质子极性溶剂特别是吡啶, 二甲基甲酰胺, 二甲基亚砷。

7. 根据权利要求 4(d) 所述的喹诺酮化合物的制备方法其特征在于化合物 17 与直链或支链烷基氯甲酸酯反应, 溶剂为无机碱性水溶液如碳酸氢钠, 碳酸钠, 氢氧化钾, 氢氧化钠等或极性非质子有机溶剂如四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醚。

8. 根据权利要求 1 所述的喹诺酮化合物其特征在于该类喹诺酮化合物可作为抗支原体药物应用。

9. 根据权利要求 1 所述的喹诺酮化合物其特征在于该类喹诺酮化合物可作为生化试剂应用于细胞培养中抗支原体污染的清除。

说明书

一类喹诺酮类化合物及它的制备和其用途

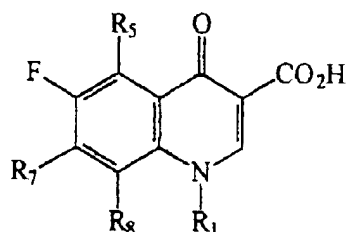
本发明涉及一类喹诺酮类化合物的合成及其生物活性,具体地说是一类喹诺酮类化合物的制备方法及其作为抗支原药物的用途,

支原体和细菌及病毒一样,是一种常见的致病微生物。支原体污染常给人体健康、动植物及细胞生物学研究造成巨大危害[唐树人.抗支原体抗生素的研究进展.国外医药-抗生素分册,1985,6:351]。人体常见的有八种支原体,其中肺炎支原体能引起原发性非典型性肺炎,这一顽固的呼吸道疾病对人体健康危害极大。支原体感染还会引起非淋球菌性尿道炎,类风湿性关节炎以及某些不孕症、流产及新生儿低体重等疾病。支原体还能引起牲畜、家禽及实验动物多种病害。细胞培养中的支原体污染是一个极普遍的世界性问题,特别是传代细胞培养[郭永军.细胞培养中支原体污染的除去.国外医药-微生物学分册,1989,4:166]。据报道1992年欧洲各实验室细胞系被检出的阳性率为55%。1993年首都儿科研究所应用培养法检测了国内77个传代细胞样品,支原体污染率为49%。这种污染不但影响细胞的生长和代谢,有时还能影响细胞的功能,严重影响细胞生物学的研究工作。进入90年代后,在支原体分离,培养,检测方面取得了飞速发展,这使得人们对支原体危害的严重性有了更深的认识,加之近年来支原体污染有上升的趋势[Kobayashi H et al. J Vet Med Sci 1996, 11:1107],所以国内外都十分重视支原体感染的防治研究。控制支原体感染通常使用大环内酯类抗生素如红霉素(EM)、交沙霉素(JM)、柱晶白霉素(LM)等,四环素(TC)和强力霉素也常用,其中红霉素是控制各种支原体污染的首选药物。然而象细菌感染一样,支原体对红霉素等抗生素已产生了严重的耐药性,这已成为支原体治疗面临的最棘手问题,所以开发新型抗支原体药物十分必要且有重要意义。喹诺酮类药物是细菌拓扑异构酶II特异性抑制剂,研究发现某

些新一代喹诺酮药物如司帕沙星(Sparfloxacin), 超威沙星(trovafloxacin)等具有良好的抗支原体活性。

所以本发明的一个目的是寻找一系列具有抗支原体活性的喹诺酮化合物。另一个目的是研究它们抗支原体活性, 以发现效果更好的抗支原体药物。

本发明的一类喹诺酮化合物可用下列通式表示:



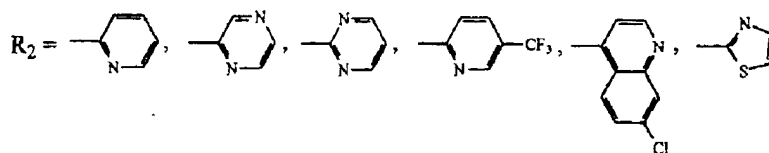
其中

$R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, 环丙基等 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 的烷基或环烷基

$R_5 = \text{H}, \text{NH}_2$

$R_8 = \text{H}, \text{F}$

$R_7 = \text{---N---}$ (piperidine ring), ---N--- (piperidine ring with NCO_2R_3 at position 4), ---N--- (piperidine ring with R_4 at position 4)



$R_3 = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CHMe}_2, \text{CH}_2\text{CCl}_3$ 等 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 的支链或直链烷烃

$R_4 = \text{H}, \text{CH}_3$ 等 $\text{C}_1\text{-C}_5$ 的支链或直链烷烃

$n = 1, 2$

本发明的喹诺酮类化合物主要通过下列步骤制得:

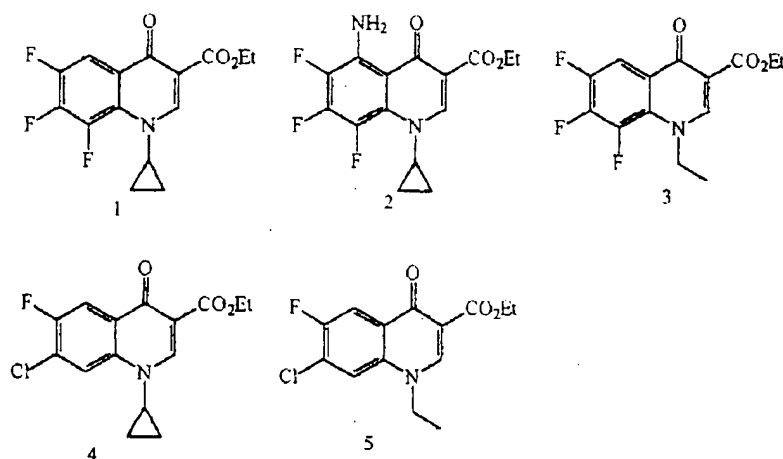
- 1 按已知方法 (Domagala JM et al. J. Med. Chem. 1991, 34 : 1142) 经若干步反应合成中间体 1~5;

- 2 化合物1~5 在吡啶，二甲基甲酰胺，二甲基亚砷等非质子极性溶剂中分别和1-位氮原子是杂环取代的哌嗪缩合得哌嗪环含杂环取代的上述化合物6~16；
- 3 化合物1~5 按已知方法 (Domagala JM et al. J.Med. Chem. 1991, 34, 1142)，在吡啶，二甲基甲酰胺，二甲基亚砷等非质子极性溶剂中分别和哌嗪，2-甲基哌嗪，高哌嗪等哌嗪衍生物缩合得7-位被哌嗪衍生物所取代的喹诺酮化合物17；
- 4 步骤3所得的喹诺酮化合物与烷基氯甲酸酯在碱性水溶液或四氢呋喃、氯仿、丙酮等溶剂中反应得7-位含有氨基甲酸酯取代的上述化合物18~35。

本发明的喹诺酮类化合物有很强的抗支原体活性，可作为抗支原体药物，其制备方法具有反应条件温和，原料丰富易得，操作及后处理简便等优点。

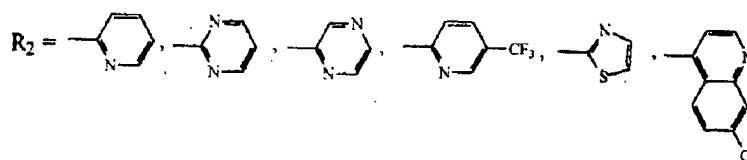
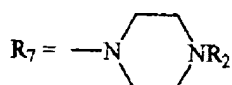
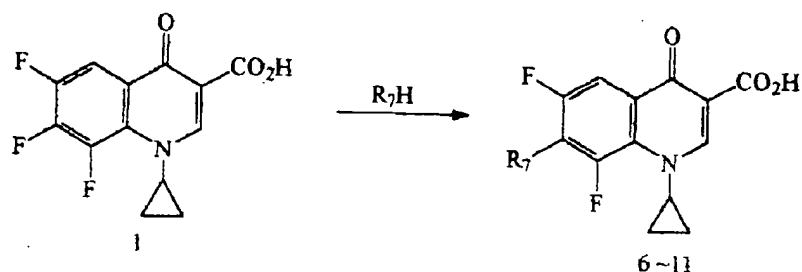
本发明通过以下更详细的反应步骤实施：

分别以氟氯苯胺，三氟苯胺及四氟苯甲酸为起始原料按已知方法合成中间体化合物1~5

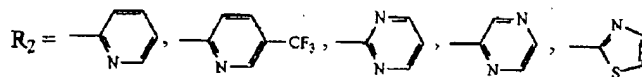
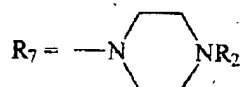
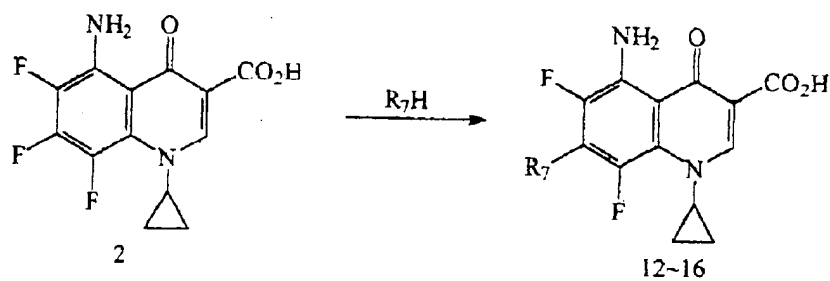


化合物1分别与1~8倍摩尔量的1-位氮原子是杂环取代的哌嗪衍生物在吡啶，二甲基甲酰胺，二甲基亚砷或任何一种适当的非质子极性溶剂中于室温到180°C 温度范围内反应4~12小时，最佳条件为化合物1与哌嗪衍生物的摩尔比是1:2~4，吡啶中回流6小时。减压蒸

去溶剂，用氯仿、甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺等或它们之间任意比例的混合物为溶剂重结晶，得哌嗪环含杂环取代的上述化合物6~11。

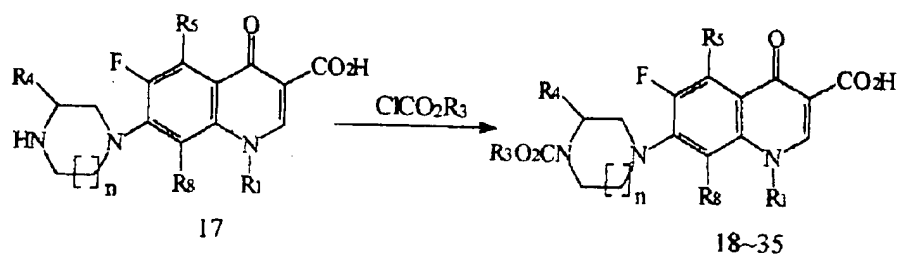


与制备化合物6~11反应条件相同，化合物2与1-位氮原子是杂环取代的哌嗪衍生物反应得12~16。



化合物1~5在吡啶，二甲基甲酰胺，二甲基亚砷等非质子极性溶剂中分别和哌嗪，2-甲基哌嗪，高哌嗪等哌嗪衍生物缩合得7-位被哌嗪衍生物所取代的喹诺酮化合物17；

化合物17在碱性水溶液如碳酸氢钠, 碳酸钠, 氢氧化钾, 氢氧化钠等其它任何无机碱水溶液或四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醚等极性非质子有机溶剂(含有机碱如三乙胺等作除酸剂)中, 与直链或支链烷基氯甲酸酯在零下10°C到80°C反应1~24小时, 酸化, 过滤沉淀或减压蒸去有机溶剂, 沉淀或残留物用乙酸乙酯, 乙醇, 甲醇, 水及它们之间任意比例的混合溶剂重结晶, 可得7-位含氨基甲酸酯取代的上述化合物18~35。



其中

$R_1 = \text{CH}_2\text{CH}_3$, 环丙基等 C_1 C_3 的烷基或环烷基

$R_5 = \text{H}$ NH_2

$R_8 = \text{H}$ F

$R_3 = \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CH}_3, \text{CH}_2\text{CHMe}_2, \text{CH}_2\text{CCH}_3$ 等 C_1 C_5 的支链或直链烷烃

$R_4 = \text{H}$ CH_3 等 C_1 C_3 的支链或直链烷烃

$n = 1, 2$

本发明涉及的化合物结构式见表1。

其中

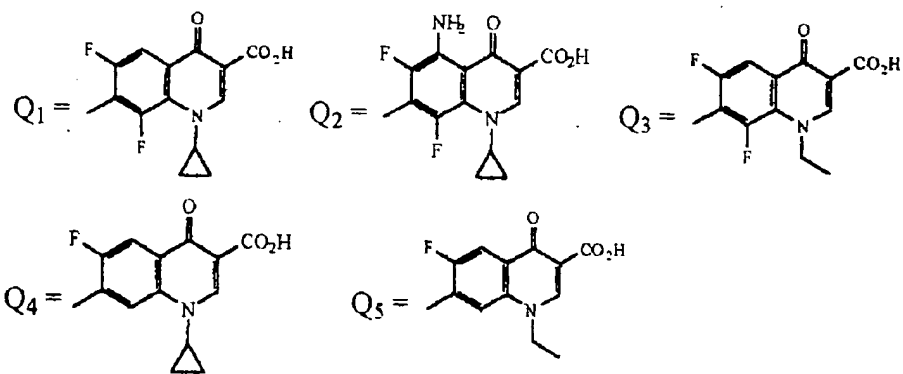
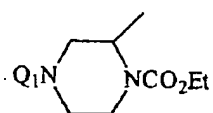


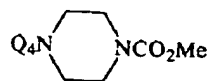
表1 化合物6~16及18~36的结构式

编号	结构式	编号	结构式
6		22	
7		23	
8		24	
9		25	
10		26	
11		27	
12		28	
13		29	
14		30	
15		31	
16		32	
18		33	

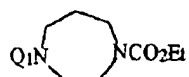
19



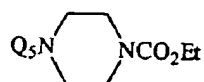
34



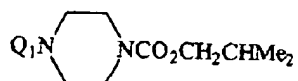
20



35



21



生物活性测定:

抗支原体活性测定采用常规方法。培养基组成如下: 1:1 牛心消化液, 0.5% 氯化钠, 0.15% 磷酸二氢钾, 10% 自制新鲜酵母浸出液, 0.002 酚红, 10% 小牛血清。U_{U4} 添加 0.1% 尿素, pH=6.0±0.5。Mh、Mo、Ms 添加 0.1% 精氨酸, pH=6.8~7.0。Mg、Mp 添加 1% 的葡萄糖血清增到 15%, pH=7.6~7.8。螺原体添加 10% 蔗糖, pH=7.2~7.4。最低抑制支原体药物浓度 MIC (μg/ml) 采用连续倍数稀释法测定。MIC 测定值见表 2。

表 2 化合物 6~16, 18~36 及其它对照药物的抗支原体活性 (MIC: μg/ml)

样品号	支 原 体*							
	Uu ₄	Uu ₈	Mh	Ms	Mg	Mgal	CH-1	CR-1
6	0.25	0.25	0.125	0.125	1	0.031	0.5	0.5
7	2	0.5	2	2	>8	0.5	4	4
8	0.25	0.062	0.062	0.062	0.25	0.031	0.125	0.125
9	8	4	2	2	8	1	4	8
10	0.25	0.125	0.062	0.062	0.5	<0.004	0.125	0.25
11	2	0.5	1	0.5	4	0.125	1	2
12	0.25	0.125	<0.004	0.031	2	0.031	1	0.5
13	8	8	1	1	8	0.125	4	8
14	0.5	0.5	4	0.062	4	0.031	0.5	0.25
15	0.25	0.125	0.062	0.031	1	0.062	0.5	0.5

16	0.5	0.125	0.008	0.002	4	0.008	1	1
18	0.5	0.5	0.25	0.125	0.5	0.016	0.25	0.125
19	2	0.5	1	1	8	0.25	2	2
20	0.5	0.25	0.125	0.25	0.5	0.031	0.125	0.125
21	0.5	0.25	0.062	0.125	1	0.031	0.25	0.25
22	0.5	0.5	0.25	0.25	1	0.061	0.25	0.25
23	0.5	0.125	0.125	0.125	0.25	0.031	0.125	0.125
24	2	1	1	1	2	0.25	1	1
25	0.25	0.25	0.016	0.016	1	< 0.004	0.25	0.25
26	4	1	0.125	0.125	4	0.008	2	1
27	0.25	0.062	0.016	0.031	2	0.031	0.25	0.5
28	0.5	0.25	0.008	0.25	2	< 0.004	0.05	0.25
29	2	0.5	4	2	4	0.125	1	1
30	4	1	> 8	2	4	0.25	1	1
31	0.5	0.5	2	1	2	0.125	0.5	0.5
32	1	1	0.5	0.25	2	0.002	0.5	0.5
33	2	2	1	0.25	4	0.125	1	1
34	1	1	0.25	0.25	2	0.031	0.5	0.5
35	4	4	4	2	8	0.25	2	2
CPLX	8	4	2	1	2	0.032	0.125	0.25
LEVO	0.5	0.5	0.5	0.25	0.5	0.016	0.125	0.125
SPLX	0.25	0.25	0.031	0.031	0.062	< 0.004	0.062	0.125
JM	0.125	0.125	0.125	0.25	0.004	< 0.004	0.125	0.062
LM	0.25	0.125	0.25	0.25	0.04	0.04	0.125	0.125

Uu₄,Uu₈ -解脲脲原体; Mh-人型支原体; Ms-唾液支原体; Mg-生殖支原体; Mgal-鸡毒支原体; CH-1 -蜜蜂螺原体; CR-1 -油菜花螺原体。CPLX- 环丙沙星; LEVO- 左旋氧氟沙星; SPLX- 司帕沙星; JM- 交沙霉素; LM- 柱晶白霉素。

从表2可知, 本专利所涉及的喹诺酮化合物有很强的抗支原体活性, 特别是化合物8、10、18、20、23、25等, 其活性比环丙沙星及左

旋氧氟沙星强, 和司帕沙星、交沙霉素及柱晶霉素相当。对于Uu及Mh许多化合物表现出比司帕沙星、交沙霉素及柱晶霉素更强的抗支原体活性。本专利所涉及的喹诺酮化合物可用于人体、动物、植物及细胞培养中支原体感染或污染的治疗及清除。

下面进一步用实施例说明本发明, 它并不限制本发明。

核磁共振谱在Bruker AM-400上测定, 质谱在MAT-95型质谱仪上进行。元素分析由中科院上海有机化学研究所分析室完成。熔点仪型号为BUEHLI 510型, 温度计未经校正。柱层析用硅胶, 未加说明均为200-300目, 青岛海洋化工厂生产。

最佳实施例

实验1 1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-(2-吡啶基)-1-哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸(6)

4 (140mg, 0.495mmol) 和 1-(2-吡啶基)哌嗪 (170mg, 1.04mmol) 溶解于吡啶 (10ml) 中, 在 80~100 °C 反应 4 小时。减压蒸去溶剂, 残留物用 1 摩尔浓度的氢氧化钠水溶液 (10ml) 溶解, 加入氯仿 (10ml) 产生沉淀, 过滤, 干燥后用乙醇-二甲基甲酰胺重结晶, 得淡黄色固体 140mg (66%)。mp 243~244 °C。MS (EI, m/z) [426⁺]. ¹H NMR (CF₃COOD) δ: 1.45 (2H, m, 环丙基 CH₂), 1.65 (2H, m, 环丙基 CH₂), 4.00 (4H, m, 2×NCH₂), 4.15 (4H, m, 2×CH₂N), 4.55 (1H, m, 环丙基 CH), 7.15 (1H, m; 吡啶环 C₃-H), 7.35 (1H, m, 吡啶环 C₅-H), 8.05 (1H, m, C₅-H), 8.25 (2H, m, 吡啶环 C₄-H, C₆-H), 9.35 (1H, s, C₂-H).

实验2 1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-(2-噻啶基)-1-哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸(7)

实验操作同实验1。产率 67%。mp 273~274 °C。MS (EI, m/z) [427⁺]. ¹H NMR (CF₃COOD) δ: 1.75 (2H, m, 环丙基 CH₂), 1.90 (2H, m, 环丙基 CH₂), 4.25 (4H, m, 2×NCH₂), 4.55 (4H, m, 2×CH₂N), 4.85 (1H, m, 环丙基 CH), 7.45 (1H, m, C₅-H), 8.50 (1H, m, 噻啶环 C₅-H), 9.00 (2H, m, 噻啶环 C₄-H, C₆-H), 9.65 (1H, s, C₂-H).

实验3 1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-(2-吡嗪基)-1-哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸(8)

4 (100mg, 0.353mmol) 和 1-(2-吡嗪基)哌嗪 (121mg, 0.737mmol) 溶解于吡啶 (10ml) 中, 在 80 °C 反应 4 小时。减压蒸去溶剂, 残留物用 1 摩尔浓度的氢氧化钠水溶液 (10ml) 溶解, 水相用氯仿洗涤 (2×10ml), 加入 2 摩尔的盐酸酸化到 PH=3~4, 过滤生产的沉淀, 沉淀依次用水、乙醇洗涤, 干燥, 二甲基甲酰胺-乙醇重结晶得橘黄色固体 100mg (47%)。mp 236~238 °C。MS (EI, m/z) [427⁺]. ¹HNMR (CF₃COOD) δ: 1.35(2H, m, 环丙基 CH₂), 1.55 (2H, m, 环丙基 CH₂), 3.80(4H, m, 2×NCH₂), 4.05(4H, m, 2×CH₂N), 4.45(1H, m, 环丙基 CH), 7.85(1H, s, 吡嗪环 C₃-H), 8.10(1H, m, C₅-H), 8.45 (1H, m, 吡嗪环 C₅-H), 8.65 (1H, m, 吡嗪环 C₆-H), 9.30(1H, s, C₂-H).

实验4 1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-(2-(5-三氟甲基吡啶基)-1-哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸(9)

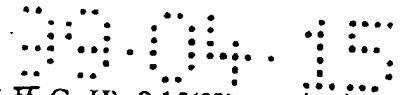
操作同实验 1。产率 67%。mp 247~249 °C。MS (EI, m/z) [494⁺]. ¹HNMR (CF₃COOD) δ: 1.90(2H, m, 环丙基 CH₂), 2.05 (2H, m, 环丙基 CH₂), 4.45(4H, m, 2×NCH₂), 4.60 (4H, m, 2×CH₂N), 5.00(1H, m, 环丙基 CH), 7.95(1H, m, C₅-H), 8.60 (2H, m, 吡啶环 C₃-H, C₄-H), 8.70(1H, s, 吡啶环 C₆-H), 9.80(1H, s, C₂-H).

实验5 1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-(2-噻唑基)-1-哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸(10)

实验操作同实验 1。产率 33%。mp 261~262 °C。MS (EI, m/z) [432⁺]. ¹HNMR (CF₃COOD) δ: 1.40(2H, m, 环丙基 CH₂), 1.55 (2H, m, 环丙基 CH₂), 3.85(4H, m, 2×NCH₂), 3.95(4H, m, 2×CH₂N), 4.45(1H, m, 环丙基 CH), 6.90(1H, m, 噻唑环 C₄-H), 7.25(1H, m, 噻唑环 C₅-H), 8.15(1H, m, C₅-H), 9.30(1H, s, C₂-H).

实验6 1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-(4-(7-氯代噻唑基))-1-哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸(11)

实验操作同实验 3。产率 56%。mp >275 °C。MS (EI, m/z) [510⁺]. ¹HNMR (CF₃COOD) δ: 1.45(2H, m, 环丙基 CH₂), 1.55 (2H, m, 环丙基 CH₂), 4.00(4H, m, 2×NCH₂), 4.25(4H, m, 2×CH₂N), 4.50(1H, m, 环丙基 CH), 7.15(1H, m, 噻唑环 C₃-H



), 7.60(1H, m, 喹啉环 C₅-H), 7.95(1H, s, 喹啉环 C₈-H), 8.15(2H, m, 喹啉环 C₅-H, C₆-H), 8.40(1H, m, 喹啉环 C₂-H), 9.30(1H, s, C₂-H).

实验7 1-环丙基-5-氨基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-(2-吡啶基)-1-哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸(12)

5 (100mg, 0.336mmol) 和 1-(2-吡啶基)哌嗪 (215mg, 1.32mmol) 溶解于吡啶 (10ml) 中, 在 100 °C 反应 5 小时。减压蒸去溶剂, 残留物用 1 摩尔浓度的氢氧化钠水溶液 (10ml) 溶解, 过滤, 滤液用盐酸酸化到 pH=3, 过滤生产的沉淀, 沉淀依次用水、乙醇洗涤, 干燥, 二甲基甲酰胺-乙醇重结晶得淡黄色固体 100mg (67%)。mp250~251 °C。MS (EI, m/z) [441⁺]. ¹HNMR (CF₃COOD) δ: 1.25(2H, m, 环丙基 CH₂), 1.45 (2H, m, 环丙基 CH₂), 3.75(4H, m, 2×NCH₂), 3.95(4H, m, 2×CH₂N), 4.25(1H, m, 环丙基 CH), 7.00(1H, m, 吡啶环 C₅-H), 7.30(1H, m, 吡啶环 C₃-H), 7.85(1H, m, 吡啶环 C₄-H), 8.05(1H, m, 吡啶环 C₂-H), 9.10(1H, s, C₂-H).

实验8 1-环丙基-5-氨基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-(2-(5-三氟甲基吡啶基))-1-哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸(13)

5 (78mg, 0.261mmol) 和 1-(2-三氟甲基吡啶基)哌嗪 (230mg, 1.00mmol) 溶解于吡啶 (10ml) 中, 在 100 °C 反应 5 小时。减压蒸去溶剂, 残留物用 1 摩尔浓度的氢氧化钠水溶液 (10ml) 溶解, 放置析出油状物, 分出油状物, 加水 (10ml), 用盐酸酸化到 pH=3, 过滤生产的沉淀, 沉淀依次用水、乙醇洗涤, 干燥, 得淡黄色固体 40mg (30%)。mp263~264 °C。MS (EI, m/z) [509⁺]. ¹HNMR (CF₃COOD) δ: 1.30(2H, m, 环丙基 CH₂), 1.50 (2H, m, 环丙基 CH₂), 3.85(4H, m, 2×NCH₂), 4.10(4H, m, 2×CH₂N), 4.30(1H, m, 环丙基 CH), 7.45(1H, m, 吡啶环 C₃-H), 8.15(1H, m, 吡啶环 C₄-H), 8.25(1H, s, 吡啶环 C₂-H), 9.10(1H, s, C₂-H).

实验9 1-环丙基-5-氨基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-(2-噻啶基)-1-哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸(14)

操作同实验 8。产率 54%。mp274~275 °C。MS (EI, m/z) [442⁺]. ¹HNMR (CF₃COOD) δ: 1.20(2H, m, 环丙基 CH₂), 1.40 (2H, m, 环丙基 CH₂), 3.75(4H, m,

2×NCH₂), 4.15(4H, m, 2×CH₂N), 4.30(1H, m, 环丙基CH), 7.00(1H, m, 嘧啶环C₅-H), 8.60(2H, m, 嘧啶环C₄-H, C₆-H), 9.10(1H, s, C₂-H).

实验10 1-环丙基-5-氨基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-(2-吡嗪基)-1-哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸(15)

操作同实验7。收率47%。mp293~294°C。MS (EI, m/z) [442⁺]. ¹HNMR (CF₃COOD) δ: 1.25(2H, m, 环丙基CH₂), 1.45(2H, m, 环丙基CH₂), 3.70(4H, m, 2×NCH₂), 4.00(4H, m, 2×CH₂N), 4.25(1H, m, 环丙基CH), 7.85(1H, s, 吡嗪环C₃-H), 8.40(1H, m, 吡嗪环C₅-H), 8.60(1H, m, 吡嗪环C₆-H), 9.10(1H, s, C₂-H).

实验11 1-环丙基-5-氨基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-(2-噻唑基)-1-哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸(16)

操作同实验7。产率56%。mp267~268°C。MS (EI, m/z) [448⁺]. ¹HNMR (CF₃COOD) δ: 1.25(2H, m, 环丙基CH₂), 1.40(2H, m, 环丙基CH₂), 4.80(4H, m, 2×NCH₂), 3.90(4H, m, 2×CH₂N), 4.25(1H, m, 环丙基CH), 6.90(1H, m, 噻唑环C₄-H), 7.20(1H, m, 噻唑环C₅-H), 9.10(1H, s, C₂-H).

实验12 1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-乙氧羰基-1-哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸(18)

17a (R₁=环丙基, R₄=R₅=H, R₈=F, n=1) (40mg, 0.115mmol) 溶解在0.1摩尔的氢氧化钠水溶液(4ml)中, 冷却到0°C, 加入氯甲酸乙酯(24mg, 0.221mmol)。0°C反应30分钟, 室温反应1小时。2摩尔浓度的盐酸酸化到pH=3~4, 氯仿(3×10ml)萃取。合并氯仿溶液, 依次用水、饱和食盐水洗一次, 干燥。减压蒸去氯仿, 残留物二氯甲烷-甲醇重结晶得30mg白色固体(63%)。mp228~229°C。MS (EI, m/z) [421⁺]. ¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.30(3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.65(4H, m, 环丙基CH₂CH₂), 3.35(4H, m, 2×NCH₂), 3.65(4H, m, 2×CH₂N), 4.00(1H, m, 环丙基CH), 4.20(2H, m, J=7Hz, OCH₂), 7.95(1H, m, C₅-H), 8.80(1H, s, C₂-H).

实验13 1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(2-甲基-4-乙氧羰基-1-哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸(19)

17b (R₁=环丙基, R₅=H, R₄=CH₃, R₈=F, n=1) (50mg, 0.138mmol), 氯甲酸乙酯(30mg, 0.271mmol)。操作同实验12。产率83%。mp225~227°C。MS (EI, m/z)

[435⁺]. ¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7Hz, 乙基 CH₃), 1.35 (3H, t, J=7Hz, 哌嗪环 CH₃), 1.65 (4H, m, 环丙基 CH₂CH₂), 3.35 (7H, m, 2×CH₂N, NCH₂, NCH), 3.95 (1H, m, 环丙基 CH), 4.15 (2H, m, J = 6Hz, OCH₂), 7.95 (1H, m, C₅-H), 8.80 (1H, s, C₂-H).

实验 14 1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-乙氧羰基-1-高哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸 (20)

17c (R₁=环丙基, R₄=R₅=H, R₈=F, n=2) (50mg, 0.138mmol), 氯甲酸乙酯 (30mg, 0.271mmol)。操作同实验 12。产率 75%。mp176~177°C。MS (EI, m/z) [435⁺]. ¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.25 (3H, t, J=7Hz, 乙基 CH₃), 1.65 (4H, m, 环丙基 CH₂CH₂), 2.05 (2H, m, 高哌嗪环 CH₂), 3.60 (8H, m, 2×CH₂N, 2×NCH₂), 4.00 (1H, m, 环丙基 CH), 4.15 (2H, m, J = 7Hz, OCH₂), 7.95 (1H, m, C₅-H), 8.80 (1H, s, C₂-H).

实验 15 1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-异丁氧羰基-1-哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸 (21)

17a (40mg, 0.115mmol), 氯甲酸异丁酯 (30mg, 0.220mmol)。操作同实验 12。产率 90%。mp215~217°C。MS (EI, m/z) [449⁺]. ¹HNMR (CDCl₃) δ: 0.95 (6H, d, J=7Hz, 2×CH₃), 1.25 (2H, m, 环丙基 CH₂), 1.30 (2H, m, 环丙基 CH₂), 2.00 (1H, m, 异丁基 CH), 3.35 (4H, m, 2×NCH₂), 3.65 (4H, m, 2×CH₂N), 3.90 (2H, d, J=6Hz, OCH₂), 4.00 (1H, m, 环丙基 CH), 7.90 (1H, m, C₅-H), 8.80 (1H, s, C₂-H).

实验 16 1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(2-甲基-4-甲氧羰基-1-哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸 (22)

17b (50mg, 0.138mmol), 氯甲酸乙酯 (26mg, 0.276mmol)。操作同实验 12。产率 78%。mp229~230°C。MS (EI, m/z) [421⁺]. ¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.15 (2H, m, 环丙基 CH₂), 1.30 (2H, m, 环丙基 CH₂), 1.38 (3H, t, J=7Hz, 哌嗪环 CH₃), 3.35 (7H, m, 2×CH₂N, NCH₂, NCH), 3.75 (3H, s, OCH₃), 4.00 (1H, m, 环丙基 CH), 7.90 (1H, m, C₅-H), 8.80 (1H, s, C₂-H).

实验 17 1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-甲氧羰基-1-哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸 (23)

17a (40mg, 0.115mmol), 氯甲酸乙酯 (26mg, 0.276mmol)。操作同实验 12。产率 75%。mp204~205°C。MS (EI, m/z) [407⁺]. ¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.15 (2H, m, 环

丙基 CH₂), 1.30 (2H, m, 环丙基 CH₂), 3.35(4H, m, 2×NCH₂), 3.65(4H, m, 2×CH₂N), 3.75 (3H, s, OCH₃), 4.00(1H, m, 环丙基 CH), 7.90 (1H, m, C₅-H), 8.75 (1H, s, C₂-H)。

实验 18 1-环丙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-异丁氧羰基-1-高哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸 (24)

17c (50mg, 0.138mmol), 氯甲酸异丁酯 (37mg, 0.270mmol)。操作同实验 12。产率 63%。mp 176~177°C。MS (EI, m/z) [463⁺]。¹HNMR (CDCl₃) δ: 0.95 (6H, d, J=7Hz, 2×CH₃), 1.15(2H, m, 环丙基 CH₂), 1.30 (2H, m, 环丙基 CH₂), 2.00 (3H, m, 异丁基 CH, 高哌嗪环 CH₂), 3.60(8H, m, 2×NCH₂, 2×CH₂N), 3.85(2H, d, J=7Hz, OCH₂), 4.00(1H, m, 环丙基 CH), 7.90(1H, m, C₅-H), 8.75(1H, s, C₂-H)。

实验 19 1-环丙基-5-氨基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-乙氧羰基-1-哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸 (25)

17d (R₁ = 环丙基, R₄ = H, R₅ = NH₂, R₈ = F, n = 1) (50mg, 0.137mmol), 氯甲酸乙酯 (30mg, 0.270mmol)。操作同实验 12。产率 75%。mp 283~284°C。MS (EI, m/z) [436⁺]。¹HNMR (CDCl₃) δ: 1.05 (2H, m, 环丙基 CH₂), 1.20 (2H, m, 环丙基 CH₂), 1.30 (3H, t, J=7Hz, CH₃), 3.30(4H, m, 2×NCH₂), 3.60 (4H, m, 2×CH₂N), 3.90(1H, m, 环丙基 CH), 4.20 (2H, m, J = 7Hz, OCH₂), 8.65 (1H, s, C₂-H)。

实验 20 1-环丙基-5-氨基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-异丁氧羰基-1-哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸 (26)

17d (40mg, 0.115mmol), 氯甲酸异丁酯 (37mg, 0.270mmol)。操作同实验 12。产率 70%。mp 257~258°C。MS (EI, m/z) [464⁺]。¹HNMR (CDCl₃) δ: 0.95 (6H, d, J=7Hz, 2×CH₃), 1.05(2H, m, 环丙基 CH₂), 1.25 (2H, m, 环丙基 CH₂), 2.00 (1H, m, 异丁基 CH), 3.35(4H, m, 2×NCH₂), 3.65(4H, m, 2×CH₂N), 3.95(2H, d, J=6Hz, OCH₂), 4.10(1H, m, 环丙基 CH), 8.65(1H, s, C₂-H)。

实验 21 1-环丙基-5-氨基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-甲氧羰基-1-哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸 (27)

17d (40mg, 0.115mmol), 氯甲酸甲酯 (26mg, 0.276mmol)。操作同实验 12。产率 69%。mp 277~278°C。MS (EI, m/z) [422⁺]。¹HNMR (CDCl₃) 1.05(2H, m, 环丙基 CH₂), 1.25 (2H, m, 环丙基 CH₂), 3.35(4H, m, 2×NCH₂), 3.55(4H, m, 2×CH₂N), 3.75(3H, s, OCH₃), 3.95(1H, m, 环丙基 CH), 8.75(1H, s, C₂-H)。

实验22 1-环丙基-5-氨基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-乙氧羰基-1-高哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸(28)

17e (R_1 =环丙基, R_4 =H, R_5 =NH₂, R_8 =F, n =2) (50mg, 0.137mmol), 氯甲酸乙酯 (30mg, 0.271mmol)。操作同实验12。产率60%。mp216~217°C。MS (EI, m/z) [450⁺]。¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.05 (2H, m, 环丙基CH₂), 1.20 (2H, m, 环丙基CH₂), 1.28 (3H, t, J =7Hz, 乙基CH₃), 2.00 (2H, m, 高哌嗪环CH₂), 3.45 (4H, m, 2 \times CH₂N), 3.65 (4H, m, 2 \times CH₂N), 3.90 (1H, m, 环丙基CH), 4.15 (2H, m, J =7Hz, OCH₂), 8.50 (1H, s, C₂-H)。

实验23 1-乙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-乙氧羰基-1-哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸(29)

17f (R_1 =乙基, R_4 = R_5 =H, R_8 =F, n =1) (70mg, 0.208mmol), 氯甲酸乙酯 (40mg, 0.380mmol)。操作同实验12。产率53%。mp248~249°C。MS (EI, m/z) [410⁺]。¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, t, J =7Hz, 氧乙基CH₃), 1.30 (3H, t, J =6Hz, 氮乙基CH₃), 3.40 (4H, m, 2 \times NCH₂), 3.70 (4H, m, 2 \times CH₂N), 4.20 (2H, m, J =7Hz, OCH₂), 4.50 (2H, m, J =7Hz, NCH₂), 8.00 (1H, m, C₅-H), 8.60 (1H, s, C₂-H)。

实验24 1-乙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-异丁氧羰基-1-哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸(30)

17f (70mg, 0.208mmol), 氯甲酸异丁酯 (52mg, 0.380mmol)。操作同实验12。产率55%。mp261~262°C。MS (EI, m/z) [438⁺]。¹HNMR (CDCl₃) δ : 0.95 (6H, d, J =7Hz, 2 \times CH₃), 1.55 (3H, t, J =7Hz, 氮乙基CH₃), 1.95 (1H, m, 异丁基CH), 3.35 (4H, m, 2 \times NCH₂), 3.75 (4H, m, 2 \times CH₂N), 3.90 (2H, d, J =6Hz, OCH₂), 4.45 (2H, m, J =7Hz, NCH₂), 4.65 (4H, m, 2 \times CH₂N), 8.00 (1H, m, C₅-H), 8.60 (1H, s, C₂-H)。

实验25 1-乙基-6,8-二氟-1,4-二氢-7-(4-甲氧羰基-1-哌嗪基)-4-氧代喹啉-3-羧酸(31)

17f (70mg, 0.208mmol), 氯甲酸甲酯 (40mg, 0.417mmol)。操作同实验12。产率49%。mp242~243°C。MS (EI, m/z) [396⁺]。¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.65 (3H, t, J =6Hz, 氮乙基CH₃), 3.35 (4H, m, 2 \times NCH₂), 3.50 (4H, m, 2 \times CH₂N), 3.55 (3H, s, OCH₃), 4.45 (2H, m, J =4Hz, NCH₂), 8.00 (1H, m, C₅-H), 8.60 (1H, s, C₂-H)。

实验25 1-环丙基-6-氟-7-(4-乙氧羰基-1-咪唑基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸(32)

17g (R_1 =环丙基, $R_4=R_5=R_8=H$, $n=1$) (70mg, 0.211mmol), 氯甲酸乙酯 (40mg, 0.368mmol)。操作同实验12。产率59%。mp $> 295^\circ\text{C}$ 。MS (EI, m/z) [403⁺]
¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.20(2H, m, 环丙基 CH₂), 1.30(3H, t, J=7Hz, CH₃), 1.40 (2H, m, 环丙基 CH₂), 3.30(4H, m, 2×NCH₂), 3.50(1H, m, 环丙基 CH), 3.70(4H, m, 2×CH₂N), 4.20(2H, d, J=7Hz, OCH₂), 7.35 (H, d, J = 7Hz, C₈-H), 8.05 (1H, d, J = 7Hz, C₅-H), 8.75(1H, s, C₂-H)。

实验27 1-环丙基-6-氟-7-(4-异丁氧羰基-1-咪唑基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸(33)

17g (70mg, 0.211mmol), 氯甲酸异丁酯 (50mg, 0.367mmol)。操作同实验12。产率55%。mp 286~287 $^\circ\text{C}$ 。MS (EI, m/z) [431⁺]。 ¹HNMR (CDCl₃) δ : 0.95 (6H, d, J=7Hz, 2×CH₃), 1.20(2H, m, 环丙基 CH₂), 1.40 (2H, m, 环丙基 CH₂), 1.95 (1H, m, 异丁基 CH), 3.30(4H, m, 2×NCH₂), 3.50(1H, m, 环丙基 CH), 3.70(4H, m, 2×CH₂N), 4.90 (2H, d, J=6Hz, OCH₂), 7.35 (H, d, J = 7Hz, C₈-H), 8.05 (1H, d, J = 7Hz, C₅-H), 8.75(1H, s, C₂-H)。

实验28 1-环丙基-6-氟-7-(4-甲氧羰基-1-咪唑基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸(34)

17g (70mg, 0.211mmol), 氯甲酸甲酯 (40mg, 0.432mmol)。操作同实验12。产率61%。mp 282~283 $^\circ\text{C}$ 。MS (EI, m/z) [389⁺]。 ¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.20(2H, m, 环丙基 CH₂), 1.40 (2H, m, 环丙基 CH₂), 3.30(4H, m, 2×NCH₂), 3.50(1H, m, 环丙基 CH), 3.70(4H, m, 2×CH₂N), 3.75(3H, s, OCH₃), 7.40 (H, d, J = 7Hz, C₈-H), 8.05 (1H, d, J = 7Hz, C₅-H), 8.75(1H, s, C₂-H)。

实验31 1-乙基-6-氟-7-(4-乙氧羰基-1-咪唑基)-1,4-二氢-4-氧代喹啉-3-羧酸(35)

17h (R_1 =乙基, $R_4=R_5=R_8=H$, $n=1$) (70mg, 0.219mmol), 氯甲酸乙酯 (40mg, 0.368mmol)。操作同实验12。产率59%。mp $> 295^\circ\text{C}$ 。MS (EI, m/z) [391⁺]。 ¹HNMR (CDCl₃) δ : 1.30 (3H, t, J=6Hz, 氧乙基 CH₃), 1.65 (3H, t, J=6Hz, 氮乙基 CH₃), 3.25(4H, m, 2×NCH₂), 3.50(4H, m, 2×CH₂N), 4.15(2H, m, J = 4Hz, NCH₂),

99.04.15

3.70(4H, m, 2×CH₂N), 4.90 (2H, d, J=7Hz, OCH₂), 6.85 (H, d, J = 7Hz, C₈-H), 8.10(1H, d, J = 7Hz, C₅-H), 8.65(1H, s, C₂-H)°.